

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Pada Desember 2019, Pemerintah Tiongkok yang mengatur mengenai kesehatan menemukan adanya *cluster* kasus pneumonia dengan gejala-gejala seperti demam, gangguan pernapasan akut, temuan radiologi yang abnormal, kadar sel darah putih yang menurun atau normal, dan kegagalan untuk pulih setelah pengobatan dengan antibiotik selama tiga sampai lima hari di kota Wuhan, provinsi Hubei, Tiongkok. Saat itu, etiologi kasus tersebut belum diketahui, namun kasus tersebut berhubungan dengan Pasar Hewan Laut di Tiongkok Selatan yang kemudian menimbulkan kecurigaan tentang kemungkinan adanya wabah *severe acute respiratory syndrome* (SARS) yang ditularkan melalui transmisi zoonosis. Setelah diidentifikasi, diketahui bahwa etiologi wabah tersebut merupakan sebuah novel coronavirus yang kini dinamai SARS-CoV-2 (Lake, 2020).

SARS-CoV-2 merupakan *betacoronavirus* yang memiliki struktur amplop, berbentuk bulat atau oval, polimorfik, dan berdiameter 60-140 nm. *World Health Organization* telah menamai pneumonia dengan etiologi SARS-CoV-2 sebagai *Coronavirus Disease 2019* atau COVID-19 (Zhou, Zhu, dan Xu, 2020). Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menyatakan bahwa COVID-19 dapat digolongkan sebagai sebuah pandemi.

Gejala klinis COVID-19 bervariasi, dari infeksi saluran pernapasan atas tanpa gejala hingga pneumonia berat yang berhubungan dengan sindroma gangguan pernapasan akut. Data dari Tiongkok menyebutkan bahwa COVID-19 memiliki prevalensi tinggi pada usia tua dan pasien dengan komorbiditas berupa hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit kardiovaskular (Kai dan Kai, 2020). *National Health Commission* di Tiongkok juga menyatakan bahwa di antara pasien yang didiagnosis COVID-19, sebanyak 35% memiliki komorbiditas berupa hipertensi dan 17% mengidap penyakit jantung koroner (Clerkin *et al.*, 2020). Penyakit kardiovaskular

dapat diinduksi oleh sistem renin-angiotensin melalui beberapa mekanisme (Brunton, Hilal-Dandan, dan Knollmann, 2018).

Sistem renin-angiotensin merupakan sebuah mekanisme untuk menstimulasi sintesis dan sekresi aldosteron, serta berperan penting dalam mengatur tekanan darah dan komposisi elektrolit. Komponen penyusun sistem renin-angiotensin terdiri dari angiotensinogen, *angiotensin-converting enzyme*, *angiotensin-converting enzyme 2*, sistem renin-angiotensin jaringan, reseptor angiotensin, serta *coupling* antara reseptor angiotensin dan efektor. (Brunton, Hilal-Dandan, dan Knollmann, 2018).

Penghambat sistem renin-angiotensin yang digunakan secara terapeutik yaitu *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI), *angiotensin receptor blocker* (ARB), dan *direct renin inhibitor* (DRI) (Brunton, Hilal-Dandan, dan Knollmann, 2018). *Angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blockers* (ARB) merupakan pengobatan lini pertama untuk banyak pasien hipertensi. Penggunaan ACEI dan ARB pada pasien COVID-19 menjadi perdebatan karena obat-obatan tersebut dapat meningkatkan ekspresi *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) pada studi yang dilakukan pada hewan coba (P. Zhang, Zhu, Cai, Lei, J.-J. Qin, *et al.*, 2020). ACE2 merupakan peptidase monokarbon yang menempel pada membran dan diekspresikan pada jantung, usus, ginjal, dan sel-sel alveolar tipe II paru. SARS-CoV-2 menginfeksi tubuh manusia melalui ACE2 sebagai reseptor selularnya melalui interaksi ektodomain glikoprotein pada *spike* virus tersebut dengan ACE2 (Mehra *et al.*, 2020).

Yang *et al.* dalam penelitiannya pada tahun 2020 yang mengikutsertakan 43 pasien COVID-19 dalam kelompok pengguna ACEI/ARB dan 83 pasien COVID-19 dalam kelompok bukan pengguna ACEI/ARB menyatakan bahwa adanya proporsi pasien kritis dan angka kematian lebih rendah pada kelompok pengguna ACEI/ARB walaupun perbedaan tersebut gagal untuk mencapai signifikansi statistik. Penelitian lain yang dilakukan oleh Choi *et al.* pada tahun 2020 mengikutsertakan 1.585 pasien yang kemudian dikategorikan dalam tiga kelompok, yaitu kelompok ACEI/ARB, kelompok kontrol sempit yaitu pasien yang menggunakan obat antihipertensi lain selain ACEI/ARB, dan kelompok kontrol

luas yaitu pasien yang menggunakan obat antihipertensi selain ARB/ACEI dan pasien yang tidak diberikan obat antihipertensi. Kemudian ditemukan hasil yaitu pada kelompok ACEI/ARB, tingkat *all-cause mortality* lebih rendah dibanding kelompok kontrol sempit dan kelompok kontrol luas.

Meski menimbulkan kontroversi, penggantian penggunaan ACEI atau ARB ke obat antihipertensi lainnya, termasuk CCB, tidak dianjurkan karena hingga saat ini, belum ada bukti studi klinis yang mengemukakan bahwa penggantian tersebut bermanfaat dalam pencegahan COVID-19 atau prognosis penyakit tersebut. Selain itu, mengganti obat antihipertensi pada pasien usia tua dapat meningkatkan risiko terjadinya perburukan kejadian kardiovaskular seperti hipertensi tidak terkontrol atau penyakit kronis yang semakin parah yang akan memperburuk luaran pasien COVID-19 dengan penyakit kardiovaskular (Trifirò *et al.*, 2020).

*Systematic review* ini bertujuan untuk meringkas peran penggunaan ACEI dan ARB terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit kardiovaskular. *Systematic review* mengidentifikasi studi-studi terdahulu menggunakan proses yang eksplisit, kemudian hasil evaluasi metode dan ringkasan hasil masing-masing studi akan didiskusikan (Agarwal dan Dewan, 2016). *Systematic review* digunakan untuk mendukung pengembangan pedoman praktik klinis dan menginformasikan pengambilan keputusan klinis yang berhubungan dengan pengaruh penggunaan ACEI dan ARB terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit kardiovaskular.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang penelitian tersebut, maka dirumuskan masalah penelitian yaitu bagaimanakah pengaruh penggunaan ACEI dan ARB terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit kardiovaskular?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

*Systematic review* ini disusun untuk menyediakan standar referensi berupa publikasi relevan yang mencakup ringkasan serta sintesis bukti dan analisis terkait

pengaruh penggunaan ACEI dan ARB terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit kardiovaskular.

## **I.4 Manfaat Penelitian**

### **I.4.1 Manfaat Teoretis**

Memberikan informasi dan menyediakan standar referensi berupa publikasi terbaik dan relevan tentang pengaruh penggunaan ACEI dan ARB terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit kardiovaskular.

### **I.4.2 Manfaat Praktis**

a. Bagi Institusi Pendidikan

Meningkatkan wawasan institusi dalam ilmu pengetahuan sehingga ke depannya akan lebih banyak penelitian lanjutan yang dapat dilakukan.

b. Bagi Instansi Kesehatan

Mendukung instansi kesehatan dalam pemilihan obat sistem kardiovaskular yang efektif dan menguntungkan digunakan pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit kardiovaskular.

c. Bagi Penulis

Meningkatkan wawasan penulis terkait pengaruh penggunaan ACEI dan ARB terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit kardiovaskular.